ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Preotact 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Preotact contient de l'hormone parathyroïde produite selon la technique de l'ADN recombinant par une souche modifiée d'Escherichia coli.

Le médicament est présenté en cartouche à double chambre.

La première chambre contient 1,61 milligrammes d'hormone parathyroïde.

Chaque dose de 71,4 microlitres contient 100 microgrammes d'hormone parathyroïde. Chaque cartouche contient 14 doses.

La seconde contient le solvant stérile pour reconstitution.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche à blanc cassé, solvant limpide et incolore. Après mélange, le liquide doit être clair et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à haut risque de fracture (voir rubrique 5.1.).

Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée de Preotact est de 100 microgrammes d' hormone parathyroïde administrés une fois par jour par injection sous-cutanée dans l'abdomen.

Les patientes doivent être formées pour appliquer les techniques d'injection appropriées (voir rubrique 6.6). Un manuel d'utilisation est disponible avec le stylo Preotact pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo. Le stylo n'est pas fourni dans le conditionnement contenant les cartouches.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Les données disponibles permettent de recommander une durée maximale de traitement par Preotact de 24 mois (voir rubrique 4.4.)

Après interruption du traitement par Preotact, les patientes peuvent être traitées par un biphosphonate pour continuer d'augmenter la densité minérale osseuse (voir rubrique 5.1).

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement posologique chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance à la créatinine de 30 à 80 ml/min). Aucune donnée n'est disponible chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère. En conséquence, Preotact ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique :
Il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement posologique chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score total de 7 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère. En conséquence, Preotact ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Enfants et adolescents :
La sécurité et l'efficacité de Preotact n'ont pas été démontrées chez les patientes de moins de 18 ans. Preotact ne doit pas être utilisé chez des enfants ou des jeunes adultes.

Personnes âgées :
Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Preotact est contre-indiqué chez les patientes :
- présentant une hypersensibilité à l'hormone parathyroïde ou à l'un des excipients (voir section 6.1.),
- présentant des antécédents de radiothérapie osseuse,
- présentant une hypercalcémie et d'autres perturbations du métabolisme phosphocalciques,
- présentant des maladies métaboliques osseuses autre que l'ostéoporose primitive (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget),
- présentant une élévation inexpliquée des phosphatases alcalines,
- présentant une insuffisance rénale sévère,
- présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les taux sériques et urinaires de calcium devront être suivis à 1, 3 et 6 mois pour les patientes recevant pour la première fois Preotact. Le suivi au-delà de 6 mois n'est pas nécessaire pour les patientes pour lesquelles la calcémie totale est dans les limites de la normale à 6 mois.

Des augmentations de la calcémie ont été observées au cours du traitement par Preotact. La calcémie atteint un maximum en 6 à 8 heures post injection et revient aux valeurs basales en 20 à 24 heures après chaque administration d'hormone parathyroïde. Par conséquent, si un prélèvement sanguin doit être effectué chez un patient afin de suivre la calcémie, il devra être fait au moins 20 heures après la dernière injection.

Gestion de l'hypercalcémie :
Les patientes présentant une hypercalcémie constante (au dessus de la limite) devront être suivies afin de détecter une maladie sous-jacente (tel que l'hyperparathyroïdie). Si aucune cause n'est retrouvée, la procédure suivante devra être appliquée :
- supprimer la supplémentation en calcium et vitamine D,
- modifier la posologie en administrant la dose de 100µg un jour sur deux,
- si les taux élevés persistent, le traitement par Preotact devra être interrompu et le patient suivi jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale.

Patientes présentant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie préexistantes :

Preotact a été étudié chez des patientes présentant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie préexistante. Chez ces patientes, le traitement par Preotact à tendance à exacerber l'hypercalcémie et/ou l'hypercalciurie.

Preotact n'a pas été étudié chez des patientes présentant une lithiase urinaire évolutive. Preotact doit être utilisé avec précautions chez les patientes ayant présenté ou présentant une lithiase urinaire évolutive.

La prudence s'impose chez les patientes recevant des glucosides cardiotoniques (voir rubrique 4.5).

Des études chez le rat ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de Preotact (voir rubrique 5.3). La survenue d'ostéosarcomes n'a été observée qu'avec des doses représentant une exposition systémique 27 fois supérieure à celle observée chez l'homme après administration de 100µg. Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée ne doit pas dépasser 24 mois.

Preotact contient du métacresol, substance pouvant provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins d'1 mmole de sodium (23 mg) par dose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'hormone parathyroïde est un peptide naturel qui n'est pas métabolisé par les enzymes microsomales hépatiques impliquées dans la métabolisation des médicaments (par exemple isoenzymes du cytochrome P450) et qui ne les inhibent pas. De plus, l'hormone parathyroïde n'est pas liée aux protéines plasmatiques et présente un faible volume de distribution. En conséquence, aucune interaction médicamenteuse n'est à prévoir et aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucun potentiel d'interaction médicamenteuse n'a été décelé au cours du programme d'investigation clinique.

Un traitement combiné hormone parathyroïde et alendronate n'a pas démontré d'avantage supérieur sur le critère de densité minérale osseuse par rapport au traitement individuel par l'un ou l'autre (voir section 5.1).

Du fait du mécanisme d'action et en cas d'hypercalcémie, l'utilisation concomitante de Preotact et des glucosides cardiotoniques peut prédisposer les patientes à la toxicité des digitaliques.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données d'utilisation de l'hormone parathyroïde chez la femme enceinte ou qui allaite.

Les études de toxicité sur la reproduction menée chez l'animal sont incomplètes (voir rubrique 5.3.).

L'hormone parathyroïde ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou qui allaite.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, comme une sensation vertigineuse a été observée chez certaines patientes traitées par Preotact, ces patientes doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Les données relatives aux effets indésirables (EI) sont issues de deux études contrôlées versus placebo, incluant 2642 patientes présentant une ostéoporose post-ménopausique dont 1341 ont reçu de

l'hormone parathyroïde. Il a été rapporté au moins un effet indésirables chez environ 71,4% des patientes recevant l'hormone parathyroïde.

L'hypercalcémie et/ou l'hypercalciurie reflètent le mode d'action pharmacodynamique connu de l'hormone parathyroïde dans le tractus gastro-intestinal, les reins et les os. Une hypercalcémie a été rapportée chez 25,3% des patientes traitées par Preotact et une hypercalciurie a été observée chez 39,3% des patientes traitées par Preotact. L'hypercalcémie était transitoire et reportée le plus fréquemment dans les trois premiers mois de traitement. Cet effet a été suivi dans le programme clinique par l'évaluation des valeurs de laboratoire et l'utilisation d'un algorithme prédéfini (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Le seul autre effet indésirable rapporté très fréquemment est la nausée.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des effets indésirables dont l'incidence était supérieure d'au moins 0,5% dans le groupe de l'hormone parathyroïde comparé au groupe placebo.
Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100 et <1/10), peu fréquent (>1/1000 et <1/100), rares (>1/10 000 et <1/1000) et très rares (<1/10 000), y compris cas isolés.

Classes de systèmes d'organes	**PTH N=1341 (%)**
Infections et infestations	
Peu fréquent	
grippe	0,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	
Hypercalcémie	25,3
Fréquent	
Augmentation du taux de calcium sanguin	3,1
Peu fréquent	
Augmentation des phosphatases alcalines	
Anorexie	
Augmentation du taux sanguin d'acide urique	
Affections du système nerveux	
Fréquent	
Céphalées	9,3
Vertiges	3,9
Peu fréquent	
Dysgueusie	0,8
Parosmie	0,7
Affections cardiaques	
Fréquent	
Palpitations	1,0
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	
Nausées	13,5
Fréquent	
Vomissements	2,5

Constipation	1,8
Dyspepsie	1,3
Diarrhée	1,0
Peu fréquent	
Douleurs abdominales	0,8
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	
Contractures musculaires	1,1
Douleurs des extrémités	1,1
Douleur dorsale	1,0
Troubles rénaux et urinaires	
Très fréquent	
Hypercalciurie	39,3
Fréquent	
Augmentation du ratio calcium urinaire/créatinine	2,9
Augmentation du calcium urinaire	2,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	
Erythème au site d'injection	2,6
Fatigue	1,8
Asthénie	1,2
Peu fréquent	
Irritation au site d'injection	0,9

Preotact augmente les concentrations sériques d'acide urique. Chez toutes les patientes ayant reçu une dose de 100 µg de l'hormone parathyroïde, une augmentation des taux sériques d'acide urique a été observée chez 8 patientes (0,6%) et une hyperuricémie a été rapportée chez 5 patientes (0.4%) Bien que des effets indésirables de type crise de goutte, arthralgies ou lithiase urinaire aient été observés, la relation entre l'augmentation des taux d'acide urique et l'administration de Preotact n'a pas été pleinement établie.

Anticorps anti- hormone parathyroïde :
Dans un large essai clinique de phase III, des anticorps anti- hormone parathyroïde ont été détectés chez 3% des patientes recevant Preotact contre 0,2% dans le groupe placebo. Ches ces patientes ayant un titre positif en anticorps, il n'a pas été observé de réactions d'hypersensibilité, de réactions allergiques, d'effets sur la densité minérale osseuse ou sur la calcémie.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes :
Au cours du programme clinique de Preotact, 17 cas de surdosage accidentel ont été observés.

Preotact a été administré à des doses uniques pouvant aller jusqu'à 5 µg/kg et à des doses répétées allant jusqu'à 3 µg/kg/jour pendant 3 jours et jusqu'à 2,5 µg/kg/jour pendant 7 jours. Les effets pouvant être attendus lors d'un surdosage sont une hypercalcémie retardée, des nausées, des vomissements, des vertiges et céphalées.

Conduite à tenir en cas de surdosage :
Il n'existe pas d'antidote spécifique pour Preotact. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par Preotact, de suivre la calcémie et de mettre en œuvre une prise en charge appropriée, telle qu'une réhydratation. En raison de la relativement courte durée

d'action pharmacologique de Preotact, la mise en œuvre d'autres mesures ne devrait pas être nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hormone parathyroïde, code ATC : H05AA03

Mécanisme d'action :
Preotact contient de l'hormone parathyroïde humaine recombinante, identique à la séquence polypeptidique complète des 84 acides aminés de l'hormone parathyroïde humaine endogène.

Les actions physiologiques de l'hormone parathyroïde incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les cellules de la formation osseuse (ostéoblastes), en augmentant indirectement l'absorption intestinale de calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion de phosphates par le rein.

Effets pharmacodynamiques :
Les effets de l'hormone parathyroïde sur le squelette dépendent du mode d'exposition systémique. L'augmentation transitoire des taux d'hormone parathyroïde après administration sous-cutanée de Preotact stimule la formation d'os nouveau à la surface trabéculaire et corticale (périoste et/ou endoste) de l'os, par une stimulation préférentielle de l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique.

Effets sur les concentrations sériques de calcium :
L'hormone parathyroïde est le principal régulateur de l'homéostasie calcique sérique. En réponse à l'injection sous-cutanée de doses de Preotact (100 µg d'hormone parathyroïde), les taux sériques de calcium augmentent de façon progressive jusqu'à atteindre un pic de concentration (augmentation moyenne chez 129 patientes, 0,15 mmol/l) en approximativement 6 à 8 heures après injection. En général, les taux sériques reviennent à des valeurs normales dans les 24 heures après l'administration.

Au cours des deux études contrôlées versus placebo concernant 2642 femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique, une hypercalcémie a été rapportée pour 25,3% des patientes traitées par Preotact et 4,3% des patientes sous placebo. L'hypercalcémie était transitoire et a été plus fréquemment rapportée au cours des 3 premiers mois de traitement. Elle a été surveillée durant le programme clinique par le suivi des valeurs biologiques et l'utilisation d'un algorithme spécifique pré établi (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Efficacité clinique :
Effets sur l'incidence des fractures :
L'étude pivot était une étude de phase III (TOP) de 18 mois, en double aveugle versus placebo, évaluant l'effet de Preotact sur l'incidence des fractures chez des femmes présentant une ostéoporose ménopausique.

Un total de 2532 patientes (1286 dans le groupe Preotact et 1246 dans le groupe placebo), âgées de 45 à 94 ans (8,1% de 45 à 54 ans et 11,4% ≥75 ans), ont été randomisées pour recevoir 100 µg/jour ou le placebo, avec une supplémentation en calcium (700 mg) et vitamine D (400 UI).

D'une manière générale, environ 19% des patientes dans chaque groupe présentaient au moins une fracture vertébrale lors de la visite initiale. Le score lombaire T moyen à l'inclusion était d'environ -3,0 dans chaque groupe.

Sur les 2532 patientes randomisées en intention de traiter (ITT), 59 ont présenté une nouvelle fracture vertébrale ; groupe placebo : 42 (3,37%), groupe Preotact : 17 (1,32%), p=0,001. Les patientes du groupe Preotact présentaient une baisse de 61% du risque relatif de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale à 18 mois par rapport au groupe placebo.

Pour prévenir la survenue d'une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales, 48 femmes ont dues être traitées pour une durée médiane de 18 mois. Pour les patientes présentant des fractures préexistantes, le nombre nécessaire de sujets à traiter (NNT) est de 21.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes pour ce qui est de l'incidence de survenue des fractures non vertébrales ; 5,52% pour le groupe Preotact contre 5,86% pour le groupe placebo.

La réduction du risque de fracture le plus significatif a été observée chez les patientes à haut risque de fracture telles que les patientes avec antécédent de fracture et chez les patientes avec un T-score ≤ - 3 au niveau du rachis lombaire.

Relativement peu de patientes ménopausées depuis moins de 5 ans et d'âge compris entre 45-54 ans ont été inclues dans l'étude de phase III (2-3%). Les résultats pour ces patientes ne sont pas différents des résultats généraux de l'étude.

Effets sur la densité minérale osseuse (DMO) :
Dans l'étude pivot, Preotact a permis d'augmenter la DMO au niveau du rachis lombaire après 18 mois de traitement de 6,5%, contre -0,3% pour le groupe placebo (p<0,001). Une augmentation significative de la DMO au niveau de la hanche (totale, col du fémur, trochanter) a été observée à la fin de l'étude ; 1,0, 1,8 et 1,0% respectivement pour le groupe Preotact, versus -1,1%, -0,7 et -0,6% pour le groupe placebo (p<0,001).
La poursuite de l'étude jusqu'à 24 mois en ouvert, a montré une progression de l'augmentation de la DMO. L'augmentation par rapport à la valeur de base de la DMO pour le rachis lombaire et le col du fémur était de 6,8% et 2,2% respectivement chez les patientes traitées par Preotact.

Les effets de Preotact sur l'architecture osseuse ont été évalués par tomodensitométrie quantitative ou tomodensitométrie périphérique. La DMO trabéculaire volumétrique au niveau du rachis lombaire a ainsi augmenté de 38% par rapport à la valeur initiale au bout de 18 mois. De façon identique, la DMO trabéculaire volumétrique de la hanche totale a augmenté de 4,7%. Des augmentations similaires sont survenues au niveau du col du fémur, du trochanter et de l'intertrochanter. Le traitement par Preotact a réduit la DMO corticale osseuse (mesurée au niveau du radius distal ou diaphyse tibiale), alors que le diamètre du périoste ou les indices de résistance corticale osseuse étaient maintenus.

Au cours de l'étude de 24 mois en association avec l'alendronate (PaTH), les effets du Preotact sur l'architecture osseuse ont également été évalués par tomodensitométrie. La DMO trabéculaire volumétrique du rachis lombaire était augmentée de 26, 13 et 11% (Preotact, Preotact et alendronate, alendronate respectivement) par rapport à la valeur de référence à 12 mois. De façon identique, la DMO trabéculaire volumétrique de la hanche totale était augmenté de 9, 6 et 2% respectivement dans les trois groupes.

Traitement de l'ostéoporose en association ou de façon séquentielle :
L'étude PaTH, sponsorisée par le NIH (National Institute of Health), était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo, d'une durée de 2 ans utilisant Preotact et l'alendronate en monothérapie ou en association dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Les critères d'inclusion étaient : femme de 55 à 85 ans avec un T-score de DMO inférieur à -2,5 ou inférieur à -2 avec au moins un facteur de risque additionnel de fracture. Toutes les femmes ont reçu une supplémentation en calcium (400-500 mg) et vitamine D (400 UI).

Un total de 238 femmes post-ménopausées a été randomisé dans un des groupes de traitement suivants : Preotact (100 microgrammes d'hormone parathyroïde), alendronate (10 mg), ou l'association des deux, et suivi pendant 12 mois. Au cours de la deuxième année de l'étude, les femmes recevant Preotact ont été randomisées de façon à recevoir de l'alendronate ou le placebo correspondant, et les femmes des deux autres groupes ont reçu de l'alendronate.

Au départ, 165 femmes (69%) avaient un T-score inférieur à -2,5 et 112 (47%) présentaient au moins une fracture après la ménopause.

Au bout d'un an de traitement, les résultats suivants ont été observés : l'augmentation de la DMO du rachis lombaire au dessus de la valeur de référence était identique dans le groupe Preotact et le groupe de l'association (6,3 et 6,1% respectivement), mais était un peu plus faible dans le groupe alendronate (4,6%). Les augmentations de DMO au niveau de la hanche totale étaient de 1,9, 0,3 et 3,0 % pour les 3 groupes respectivement.

A la fin de la deuxième année (12 mois après que Preotact ait été arrêté), une augmentation moyenne de 12% de la DMO du rachis par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA) a été observée dans le groupe de patientes recevant l'alendronate la deuxième année. Chez les patientes recevant le placebo la deuxième année, l'augmentation moyenne était de 4% par rapport à la valeur initiale, mais était légèrement diminué par rapport à la valeur à la fin des 12 mois de traitement par Preotact. Pour ce qui est du changement moyen de la DMO de la hanche, une augmentation de 4,5% par rapport à la valeur initiale a été observée après un an d'alendronate comparé à une diminution de 0,1% après un an de placebo.

Il a été montré que l'utilisation de Preotact associé au traitement hormonal substitutif (THS) chez 180 femmes post-ménopausées a permis d'augmenter significativement la DMO du rachis lombaire à 12 mois par rapport au THS seul (7,1% versus 1,1%, $p<0,001$). L'association était efficace quelque soit l'âge, la valeur de départ du renouvellement osseux ou la valeur initiale de la DMO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'administration sous-cutanée de 100 microgrammes d'hormone parathyroïde au niveau de l'abdomen provoque une augmentation rapide des taux plasmatiques d'hormone parathyroïde, pour atteindre un pic 1 à 2 heures après injection. La demi-vie moyenne est de l'ordre de 1,5 heures. La biodisponibilité absolue de 100 microgrammes de l'hormone parathyroïde après administration sous-cutanée dans l'abdomen est de 55%.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre à la suite d'une injection intraveineuse est d'environ 5,4 litres. La variabilité interindividuelle du volume de distribution de l'hormone parathyroïde et de l'ordre de 40%.

Biotransformation
L'hormone parathyroïde est efficacement éliminée du sang par un processus récepteur-dépendant dans le foie et est dégradée en petits fragments peptidiques. Les fragments dérivés du côté amino- terminal sont ensuite dégradés dans les cellules, alors que les fragments issus du côté carboxy- terminal sont libérés à nouveau dans le sang et éliminés par le rein. Ces fragments carboxy- terminaux pourraient jouer un rôle dans la régulation de l'activité de l'hormone para thyroïde. Dans les conditions physiologiques, l'hormone para thyroïde entière (1-84) ne représente que 5 à 30% des formes circulantes de la molécule ; alors que 75 à 90% sont sous forme de fragments carboxy- terminaux. Après administration d'une dose sous-cutanée de Preotact, les fragments C- terminaux peuvent représenter jusqu'à 60 à 90% des formes circulantes de la molécule. La clairance systémique de l'hormone parathyroïde (43,5 l/heure) après administration intraveineuse est proche de celle du flux plasmatique hépatique normal et est en accord avec un métabolisme hépatique prédominant pour cette substance active. La variabilité interindividuelle de la clairance systémique est d'environ 15%.

Elimination
L'hormone parathyroïde est métabolisée par le foie et, à un degré moindre, par le rein. L'hormone parathyroïde n'est pas excrétée du corps humain sous forme inchangée. Les fragments carboxy-terminaux circulants sont filtrés par le rein, mais sont ensuite dégradés en fragments plus petits au cours de la réabsorption tubulaire.

Insuffisance hépatique
Une étude menée chez 6 hommes et 6 femmes présentant une insuffisance hépatique modérée a montré une faible augmentation d'environ 20% de la valeur moyenne de l'aire sous la courbe pour l'hormone parathyroïde, par comparaison avec un groupe de 12 sujets présentant une fonction hépatique normale.

Aucune étude n'a été conduite chez des patientes présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale
L'exposition totale et la Cmax d'hormone parathyroïde ont été légèrement augmentées (22% et 56% respectivement) entre un groupe de 8 hommes et 8 femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance à la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min) et un groupe de 16 sujets avec fonction rénale normale.
La pharmacocinétique de l'hormone parathyroïde n'a pas été étudiée chez les patientes présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Sujets âgés
Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge (de 47 à 88 ans) pour Preotact. Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire.

Sexe
Ce médicament n'a été étudié que chez la femme post-ménopausique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données pré cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, mutagénicité, toxicité de la fertilité et des fonctions de reproduction, et tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez des singes recevant une dose quotidienne sous-cutanée pendant 6 mois, il a été observé une augmentation du nombre de cas de minéralisation rénale tubulaire à des niveaux d'exposition inférieurs au taux d'exposition clinique.

Des rats traités pendant presque toute leur durée de vie par des injections quotidiennes ont présenté une augmentation excessive dose-dépendante de la formation osseuse et une augmentation de l'incidence des tumeurs osseuses, dont des ostéosarcomes, dus vraisemblablement à un mécanisme épigénétique. En raison des différences de physiologie osseuse entre le rat et l'être humain, la pertinence clinique des ces observations est probablement mineure. Aucun ostéosarcome n'a été observé au cours des essais cliniques.

Aucune étude de toxicité sur le développement, de toxicité fœtale, de toxicité péri ou post-natale n'a été conduite. Aucune information n'est disponible sur l'excrétion de l'hormone parathyroïde recombinante dans le lait des animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Mannitol
Acide citrique monohydraté
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique, dilué (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium, 1 N (pour ajustement du pH)

Solvant
Metacrésol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Poudre : 30 mois.

Solution reconstituée : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 28 jours à 2-8°C. Pour une période 28 jours, la solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 7 jours à une température inférieure à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Après reconstitution, la solution peut être conservée hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant 7 jours maximum au cours de la période d'utilisation de 28 jours (voir rubrique 6.3).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage du médicament est constitué d'une cartouche à double chambre, d'un bouchon central, d'un capuchon serti (avec joint en caoutchouc) obturant la première chambre contenant le lyophilisat et d'un bouchon fermant la deuxième chambre contenant le solvant de reconstitution.

Cartouche : le verre utilisé pour la cartouche à double chambre est de type I, Ph. Eur.
Bouchon (central et terminal) : le bouchon est composé de caoutchouc bromobutyle, gris, Ph. Eur.
Capuchon serti (avec joint en caoutchouc) : le capuchon est en aluminium, Ph. Eur., et le joint est en caoutchouc bromobutyle, Ph. Eur.

Chaque cartouche double chambre contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde et 1,13 ml de solvant (14 doses).

Preotact est disponible en boîtes de 2 et 6 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le stylo injecteur Preotact et les aiguilles ne sont pas inclues dans ces conditionnements.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Preotact est injecté à l'aide du stylo réutilisable, le stylo injecteur Preotact. Le contenu de la cartouche double chambre est reconstitué à l'intérieur du stylo Preotact. Après reconstitution, le liquide doit être clair et incolore.

NE PAS AGITER ; l'agitation peut provoquer une dénaturation du principe actif.

Si la solution reconstituée de Preotact est trouble, colorée ou contient des particules, la cartouche doit être ôtée du stylo Preotact et une nouvelle cartouche doit être insérée.

Se reporter au manuel d'utilisation pour savoir comment utiliser le stylo Preotact.

Tout produit non utilisé et tout déchet doit être éliminé en respect des exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Denmark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du substances active d'origine biologique

SynCo Bio Partners BV
Paasheuvelweg 30, 1105 BJ Amsterdam ZO
Pays-Bas

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Danemark

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marche s´est engagé à réaliser l'étude et les activités de pharmacovigilance décrites dans le plan de pharmacovigilance

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR [L'EMBALLAGE EXTERIEUR] ET SUR [LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE]

Emballage extérieur (Boîtes de 2 ou 6 cartouches double chambre)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Preotact 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
Hormone parathyroïde

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque cartouche à double chambre contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde. Après mélange de la poudre et du solvant, chaque dose de 71,4 microlitres contient 100 microgrammes d'hormone parathyroïde. Chaque cartouche contient 14 doses.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium 0,4 %, mannitol, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique, metacrésol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.
Chaque cartouche double chambre contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde sous forme de poudre et 1,13 ml de solvant.

2 cartouches à double chambre par boîte
6 cartouches à double chambre par boîte

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Ne pas agiter la solution reconstituée.
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA
Solution reconstituée : 28 jours

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Poudre et solvant : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. Conserver la cartouche dans son conditionnement extérieur à l'abri de la lumière.
Solution reconstituée : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas agiter. Après reconstitution, la solution peut être conservée à une température ne dépassant pas 25°C pendant 7 jours maximum au cours de la période d'utilisation de 28 jours.

Conserver la cartouche à double chambre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/000/000 2 cartouches à double chambre par boîte
EU/0/00/000/000 6 cartouches à double chambre par boîte

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Preotact

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Cartouche double chambre

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Preotact 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
Hormone parathyroïde
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1,61 mg d'hormone parathyroïde et 1,13 ml de solvant (14 doses)

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Preotact 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
Hormone parathyroïde

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. QU'EST-CE QUE PREOTACT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Preotact est utilisé pour traiter l'ostéoporose chez les femmes à haut risques de fracture après la ménopause. L'ostéoporose est une maladie qui provoque une fragilisation et un amincissement des os. Elle est particulièrement fréquente chez les femmes après la ménopause. La maladie évolue progressivement aussi vous pouvez ne pas en ressentir les symptômes au début. Mais si vous êtes atteinte d'ostéoporose, vous avez plus de risque de présenter des fractures osseuses, particulièrement de la colonne vertébrale, des hanches ou des poignets. Cela peut également être à l'origine de douleurs du dos, de tassement, et de dos bossu.

Preotact réduit le risque de survenue de fracture de la colonne vertébrale car il augmente la qualité et la résistance de vos os.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT D'UTILISER PREOTACT

N'utilisez jamais Preotact
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'hormone parathyroïde ou à l'un des autres composants contenus dans Preotact,
- si vous avez subi des radiothérapies osseuses,
- si vous avez des taux élevés de calcium sanguin et autres perturbations du métabolisme phosphocalcique,
- si vous souffrez d'une autre maladie des os (incluant l'hyperparathyroïdisme ou la maladie de Paget),
- si vous avez des taux élevés de phosphatase alcaline,
- si vous souffrez d'une maladie grave des reins,
- si vous souffrez d'une maladie grave du foie.

Mesure des taux de calcium dans le sang et/ou les urines
Votre médecin contrôlera votre réponse au traitement de manière régulière. Il ou elle devra vous prescrire régulièrement des test sanguins ou urinaires à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement.

Faites attention avec Preotact

- Preotact doit être utilisé avec précaution si vous présentez des calculs rénaux ou si vous en avez déjà eu.

Populations spécifiques

Enfants et adolescents

Preotact ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent.

Personnes âgées

Pas de précautions particulières

Utilisation d'autres médicaments
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Preotact doit être utilisé avec précaution si vous prenez des médicaments pour le cœur (par exemple de la digitaline, de la digoxine).

Utilisation de Preotact avec des aliments ou de la boisson
La prise d'aliments ou de boisson n'influence pas l'efficacité de Preotact.

Grossesse et allaitement
N'utilisez pas Preotact si vous êtres enceinte ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Si vous présentez des vertiges, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines avant de vous sentir mieux.

Informations importantes concernant certains composants de Preotact
Ce médicament contient moins de1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Il peut donc être considéré comme « sans sel ».

3. COMMENT UTILISER PREOTACT

Vous devez toujours utilisé Preotact comme vous l'a indiqué votre médecin. En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle de Preotact est de 100 microgrammes, une fois par jour.

Votre médecin pourra vous conseiller une supplémentation en calcium et vitamine D. Votre médecin vous indiquera combien vous devrez en prendre chaque jour.

Mode d'administration
Preotact doit toujours être utilisé avec le stylo Preotact.
Quand vous placez la cartouche dans le stylo Preotact, le solvant et la poudre se mélangent. La solution est alors prête à être injectée dans l'abdomen (sous la peau). Hors utilisation, placez le stylo Preotact au réfrigérateur.

Information importante avant d'utiliser Preotact
- Réaliser l'injection de Preotact peu de temps après avoir sorti le stylo Preotact du réfrigérateur

- Remettre le stylo Preotact au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne jamais retirer une cartouche en cours d'utilisation du stylo injecteur.
- **NE PAS AGITER** le stylo Preotact (ni avant, ni après l'injection) car cela pourrait détruire les effets de la substance active,
- Utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection et la jeter après chaque utilisation,
- Ne jamais conserver votre stylo Preotact avec une aiguille fixée,
- Ne jamais partager votre stylo Preotact avec quelqu'un d'autre.

Se reporter au manuel d'utilisation (fourni avec le stylo Preotact) pour savoir comment utiliser le stylo Preotact.

La prise de nourriture ou de boisson n'a aucune influence sur les effets de Preotact.

Durée du traitement
Poursuivre votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit – généralement pas plus de 24 mois.

Si vous avez pris plus de Preotact que vous n'auriez dû
Si, par accident, vous vous injectez plus d'une dose de Preotact par jour, contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Preotact
Si vous oubliez de prendre Preotact (ou que vous ne pouvez pas le prendre à l'heure habituelle), prenez le dès que possible le même jour. Ne jamais administrer plus d'une injection le même jour. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Preotact
Si vous arrêtez de prendre Preotact avant d'avoir fini votre traitement, veuillez en informer votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Preotact est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets très fréquents (chez plus de 10 % des patientes) sont : augmentation du taux de calcium dans le sang, nausées, augmentation du taux de calcium dans les urines, et nausées.

Les effets fréquents (chez 1 à 10 % des patientes) sont : douleur au niveau du dos, diminution de la force musculaire, diarrhée, vertiges, érythème au point d'injection, pulsations cardiaques accélérées ou irrégulières, maux de têtes, douleurs aux extrémités, nausées, fatigue et vomissements.

Les effets peu fréquents (chez 0,1 % à 1 % des patientes) sont : douleur abdominale, syndrome grippal, augmentation du taux d'acide urique dans le sang, irritation de la peau au point d'injection, perte d'appétit, perturbation de l'odorat et du goût..

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PREOTACT

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Preotact après la date d'expiration mentionnée sur la cartouche et sur le conditionnement après la mention EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
Cartouches inutilisées :

- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
- Conserver les cartouches dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Cartouches en cours d'utilisation :
- Une cartouche en cours d'utilisation (dans le stylo Preotact) doit être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Une cartouche en cours d'utilisation peut être conservée 28 jours au réfrigérateur.
- Si, pour une raison quelconque, vous ne pouvez pas conserver votre stylo Preotact (contenant une cartouche) au réfrigérateur pour plusieurs jours, il pourra être conservé hors du réfrigérateur à une température inférieure à 25°C – MAIS SEULEMENT POUR UNE DUREE MAXIMALE DE 7 JOURS, au cours de la période d'utilisation de 28 jours.
- Si la solution de Preotact dans la cartouche date de plus de 28 jours, ou si celle-ci n'a pas été conservée correctement, la jeter, même si la cartouche n'est pas complètement vide.
- Ne pas utiliser le stylo Preotact si la solution devient trouble ou colorée.

Les médicaments inutilisés ou les déchets doivent être éliminés selon les exigences locales.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Preotact

Preotact se présente sous forme de cartouche double chambre. La première chambre contient la substance active sous forme de poudre et la seconde contient le solvant.

- La substance active est l' hormone parathyroïde. Chaque cartouche à double chambre contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde. Quand la poudre et le solvant ont été mélangés, la solution pour injection contient 1,4 mg/ml d'hormone parathyroïde.

- Les autres composants de la poudre sont le chlorure de sodium 0,4%, le mannitol, l'acide citrique monohydraté, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium. Le solvant contient du metacrésol et de l'eau pour injection.

A quoi ressemble Preotact et contenu de l'emballage extérieur
Preotact est une poudre et du solvant pour solution intectable.

Il est présenté en cartouche double chambre qui contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde sous forme de poudre et 1,13 ml de solvant.

Preotact est disponible en boîtes de 2 et 6 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Nycomed Danmark Aps
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Tél. : +45 46 77 11 11
e-mail : info@nycomed.com

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615
Gentsesteenweg
B-1080 Bruxelles / Brussel / Brüssel
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

Česká republika
Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánsko
Tel: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Danmark
Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Tlf: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Deutschland
Nycomed Pharma GmbH
Edisonstrasse 16
D-85716 Unterschleissheim
Tel: +49 8937 00370

Eesti
Nycomed SEFA AS
Pirita tee 20T
EE-10127 Tallinn
Tel: +372 6112 569
info@nycomed.ee

Ελλάδα
Nycomed Hellas SA
196 Kifissias Avenue
Halandri 152 31, Athens
Τηλ: +30 210 6729570
info@nycomed.gr

España
Nycomed Spain, S.L.
Avda. De Europa, 26, Atica 7, Edificio 5
E-28224 – Pozuelo de Alarcon - Madrid
Tlf: +34 917 140 140

Luxembourg/Luxemburg
Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615, Gentsesteenweg
B-1080 Bruxelles / Brüssel
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

Magyarország
Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia
Tel: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Malta
Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Denmark
Tel: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Nederland
Nycomed Nederland B.V.
Nikkelstraat 5
NL-4823 AE Breda
Tel: +31 76 548 16 00

Norge
Nycomed Pharma AS
Drammensveien 852
N-1372 Asker
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@nycomed.no

Österreich
Nycomed Austria GmbH
Lemböckgasse 49
A-1230 Wien
Tel: + 43 1601 340
nycomed-austria@nycomed.com

Polska
Nycomed Polska Sp.z.o.o.
Dworkowa 3
PL-00-784 Warsaw
Tel: +48 2231 31880

France
Nycomed France SAS
28 rue Pages
FR - 92150 Suresnes
Tel: +33 1 42 04 85 50

Ireland
Nycomed UK Ltd.
The Magdalen Centre
Oxford Science Park
Oxford OX4 4GA-UK
United Kingdom
Tel: +44 1865 784500

Ísland
Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danmörk
Tel: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Italia
Nycomed Italy S.r.l.
Via Carducci, 125 – Edificio A
I-20099 Sesto San Giovanni (MI)
Tel : +39 02 249893.01

Κύπρος
Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Δαυία
Tel: +45 46 77 11 11

Latvija
Nycomed East Europe
Vairoga 4
LV-1039 Riga
Tel: +371 784 0082
nycomed@nycomed.lv

Lietuva
Austrijos bendroves "Nycomed Osteuropa
Marketing Service GmbH" atstovybe
Seimyniskiu 3
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 521 09 070
Infor@nycomed.lt

Portugal
Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dinamarca
Tlf: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Slovenija
Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danska
Tel: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Slovenská republika
Nycomed
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánsko
Tel: +45 46 77 11 11
info@nycomed.com

Suomi/Finland
Oy Leiras Finland Ab
PL/PB 1406
FIN-00101 Helsinki
Puh/Tel: +358 20 746 5000
info@leirasfinland.fi

Sverige
Nycomed AB
Box 27264
SE-102 53 Stockholm
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@nycomed.com

United Kingdom
Nycomed UK Ltd.
The Magdalen Centre
Oxford Science Park
Oxford OX4 4GA
Tel: +44 1865 784500

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.eu.int/